Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Weitere Untersuchungen über die Hyperlipämische Atherosklerose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Walter Schürger
aus Nürnberg

1963

D 29
1964 W 67

Dekan: Prof. Dr. Adolf Windorfer

Referent: Prof. Dr. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1963

DIE MEDIZINISCHE WELT

Ärztliche Wochenschrift begründet von Franz Volhard
Schriftleitung: Doz. Dr. E. Volhard · Doz. Dr. P. Matis · Dr. F. Knüchel
F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

Sonderdruck 22. Februar 1964 · Nr. 8

Weitere Untersuchungen über die hyperlipämische Atherosklerose

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik, Innere und Nervenkrankheiten, Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

H. Schön, G. Berg und W. Schürger*

Die bisherigen Ergebnisse (1, 2, 3) haben gezeigt, daß sich aus dem heterogenen Krankheitsbild Atherosklerose ein hoher Prozentsatz von Patienten abgrenzen läßt, bei denen die Plasmaverweildauer des Nahrungsfettes wesentlich verlängert ist. Bei Patienten mit Koronarsklerose, essentieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettsucht fand sich die Fetttransportstörung in 60—80% der Fälle. Diese von uns als Klärinsuffizienz bezeichnete Störung manifestiert sich blutchemisch in einem erhöhten Triglyzerid- und Cholesteringehalt des Nüchternserums. Im Hinblick auf die von früheren Untersuchern mitgeteilte Hyperchylomikronämie (4, 5) und Hyperlipoproteidämie (6) war es notwendig, unsere mittels des Fettklärtests nach Verabreichung von J^{131}-markiertem Olivenöl erhaltenen Ergebnisse

* D 29

Für Literaturangaben:
Med. Welt 1964: 390—392

durch Zentrifugieren des Plasmas in der Ultrazentrifuge zu überprüfen.

Methodik: Nach dem Abendessen nüchtern gebliebenen Patienten wurde am folgenden Morgen um 8 Uhr eine ungehärtete Gelatinekapsel mit 50 µC J^{131}-markiertem Olivenöl zusammen mit 25,0 g/m² Körperoberfläche einer inaktiven Fettemulsion verabreicht. Wir benützten Schlagrahm, dem zur Blockierung der Schilddrüse 30 Tropfen verdünnte Lugolsche Lösung beigemengt waren. 1—1½ Stunden nach Einnahme des Probetrunkes durfte der Patient ein fettfreies Frühstück zu sich nehmen; die übrigen Mahlzeiten konnten in gewohnter Zusammensetzung eingenommen werden. Um eine Beeinflussung des Resorptions- oder Klärvorganges auszuschalten, unterblieb die Applikation von Fermentpräparaten, Emulgatoren oder Choleretika während der Fettbelastung. Nach 2, 4, 6, 8, 10 und 24 Stunden wurden mit einer Venüle (Fluorid) etwa 8 ccm Blut zur Plasmagewinnung entnommen. Es mußte mit Plasma gearbeitet werden, um die Fehlergrenze bei der Messung der Fettaktivität herabzusetzen, da die Fettaktivität ausschließlich im Plasma und nicht in den Erythrozyten enthalten ist. 1 ml Plasma wurde in ein Proberöhrchen pipettiert und die Gesamtplasmaaktivität (GA) im Szintillationszähler mit Bohrlochkristall bestimmt. Anschließend wurde das Plasma zur Abtrennung des Nicht-Fett-gebundenen J^{131} mit 2 ccm einer 10%igen Kaliumjodid-Lösung verdünnt und unter sorgfältigem Mischen und tropfenweiser Zugabe von 2 ml 20%iger Trichloressigsäure das Fett zusammen mit dem Eiweiß gefällt. Nach dem Zentrifugieren (5 Min. 3000 U/Min) wurde das Überstehende dekantiert. Um noch vorhandenes anorganisches Jod möglichst vollständig auszuwaschen, wurde der gleiche Vorgang nochmals wiederholt. Die Fettaktivität (FA) wurde ebenfalls im Szintillationszähler ausgemessen.

Nach den ersten 28 Untersuchungen erweiterten wir unsere Versuche, indem wir den Patienten Gelatinekapseln mit 100 µC J^{131}-markiertem Olivenöl verabreichten. Die Gesamt- und die Fettaktivität wurden in oben beschriebener Weise bestimmt. Von 3 ccm des restlichen Plasmas wurden durch Ultrazentrifugierung (Modell S 18 WKF, 30 000 U/Min. = ca. $8 \cdot 10^4$ g) für die Fraktion der

Chylomikronen und der großen Beta-Lipoproteide abgetrennt. Im abzentrifugierten Plasma bestimmten wir wiederum die Gesamt- und die Fettaktivität (FF) in der gleichen Weise wie oben beschrieben.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 78 Patienten ausgeführt.

Berechnung: Zur Ermittlung der relativen Aktivität wurden als Standard 0,5 ml einer wäßrigen J^{131}-Lösung (spez. Aktivität: 50 nC/ml) verwendet.

Die Angabe der resorbierten Menge erfolgt in Prozenten der zugeführten Aktivität/1000 ml Plasma. Es ergibt sich somit:

$$\frac{\text{Imp./Min. Plasmaprobe} \times 100 \times 1000}{\text{Imp./Min. Standard} \times 2 \times 1000} = \text{resorbierte Menge in \% der zugeführten Dosis/1000/ml}$$

Ergebnisse und Diskussion: Bei insgesamt 78 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, bei denen klinisch der Verdacht auf das Bestehen einer Atherosklerose gegeben war, wurde der Fettklärtest ausgeführt. Von insgesamt 50 Patienten, deren Seren mittels Ultrazentrifugierung auf die Verteilung der Fett-J^{131}-Aktivität näher untersucht wurden, hatten 25 eine Fetttransportstörung im Sinne der Klärinsuffizienz, während die restlichen ein normales Verhalten hinsichtlich des Fettabtransportes aus der Blutbahn zeigten. Von diesen 25 Patienten mit Klärinsuffizienz fand sich nach Flotation der leichten Lipoproteide und Chylomikronen bei 4 Fällen 0 bis 9%, bei 7 Patienten 10—19% und bei 14 mehr als 20% (20—80%) der J^{131}-Fettaktivität im zentrifugierten Plasma wieder. Bei 17 von 50 Personen trat gegenüber dem unbehandelten Serum nach dem Zentrifugieren eine Gipfelverschiebung hervor.

Bei solchen Patienten, bei denen die Fett- und die Gesamtaktivität normale bis hochnormale Werte erreichten und eine erniedrigte Abbauzahl (AZ)* ermittelt wurde (Abb. 1 und Tab. 1), fand sich nach

dem Zentrifugieren nur eine geringe Fettaktivität im Plasma wieder (0—19%).

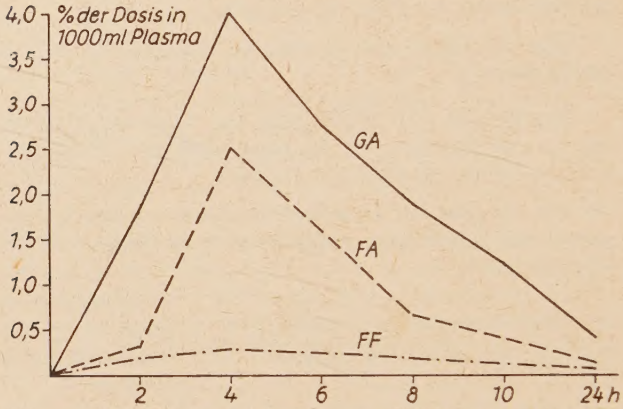

Abb. 1: Fett-Klärkurve bei einem 78jährigen Patienten mit Diabetes mellitus. Die Abbauzahl beträgt 1,6; die im Plasma verbliebene Fettaktivität 12%. (GA = Gesamtaktivität, FA = Fettaktivität, FF = Fettfraktion nach Ultrazentrifugierung)

Tab. 1: Erniedrigte Abbauzahl

Fettaktivität (FF)	0—9%	10—19%	20—30%	>30%	Klär-insuff.
Übernormale Kurven	3	4	—	—	7
Normale Kurven	1	2	—	2	5
Subnormale Kurven	—	—	—	2	2

Demgegenüber wurden bei quantitativ ähnlichen Kurvenverläufen und gleichzeitigem Bestehen einer Klärinsuffizienz (Klärzahl* KZ < 2) sowohl niedere als auch hohe Prozentsätze von im Plasma verbliebener Fettaktivität ermittelt (Abb. 2, Tab. 2).

* Die Abbauzahl entspricht dem Verhältnis der Gesamtaktivität zur Fettaktivität z. Zt. des Gipfelpunktes beider Kurven. Die Klärzahl entspricht dem Verhältnis der Fettgipfelaktivität zur Fettaktivität 4 Stunden nach Erreichen des Gipfels.

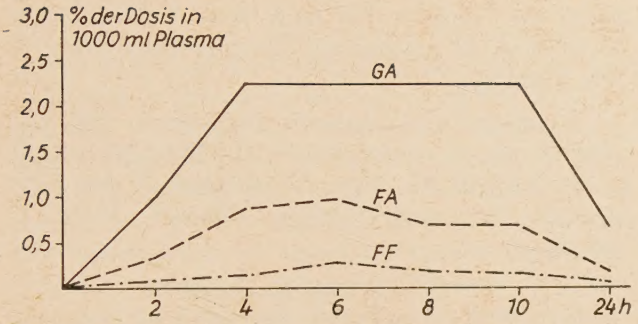

Abb. 2: Fett-Klärkurve bei 55jähriger Patientin mit lab. Hochdruck. Die Klärzahl beträgt 1,3; die im Plasma verbliebene Fettaktivität 26,3%

Tab. 2: Erniedrigte Klärzahl

Fettaktivität (FF)	0—9%	10—19%	20—30%	>30%	Klär-insuff.
Übernormale Kurven	1	1	1	1	4
Normale Kurven	—	2	1	—	3
Subnormale Kurven	—	—	2	3	5

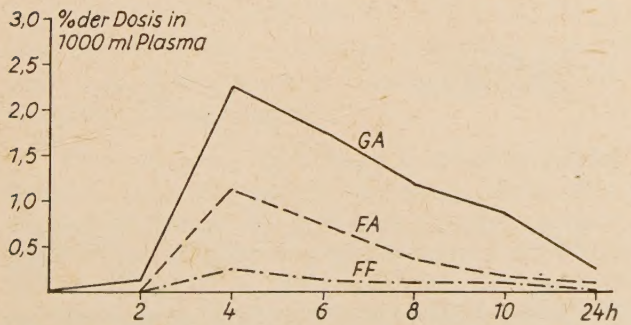

Abb. 3: Normale Fett-Klärkurve, gewonnen bei einer 57jährigen Patientin mit Hypertonie. Die Abbauzahl beträgt 2, die Klärzahl 3,2. Die im Plasma verbliebene Fettaktivität liegt bei 21,8%

Bei normaler oder hochnormaler AZ (Normalverläufe und Klärinsuffizienzkurven) findet man hin-

gegen die Fettaktivität nach dem Zentrifugieren vorwiegend in schwereren Lipoproteiden (Abb. 3, Tab. 3 und 4).

Niedrige Kurvenverläufe von Gesamt- und Fettaktivität zeigen übereinstimmend, ohne Unterschied in der AZ und KZ, hohe Prozentsätze in der Fettaktivität des zentrifugierten Plasmas (Abb. 4, Tab. 3).

Tab. 3: Erhöhte Abbauzahl

Fettaktivität (FF)	0—9%	10—19%	20—30%	>30%	Klär-insuff.
Übernormale Kurven	—	1	—	1	1
Normale Kurven	—	2	4	2	2
Subnormale Kurven	—	1	4	13	6

Tab. 4: Normale Kurven

Fettaktivität (FF)	0—9%	10—19%	20—30%	>30%	Klär-insuff.
Zahl der Fälle	—	3	5	—	—

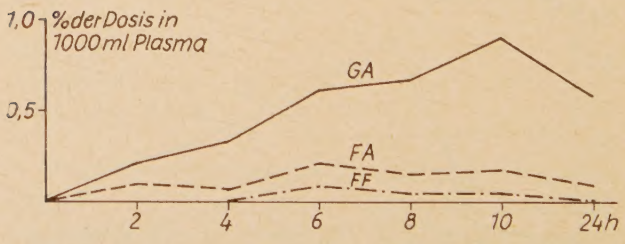

Abb. 4: Subnormale Fett-Klärkurve bei einem 64jährigen Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie. Nach dem Ultrazentrifugieren fanden sich im Plasma 40% der Fettaktivität wieder

Die vieldiskutierten Untersuchungen des Gofmanschen Arbeitskreises (6) hatten ergeben, daß die leichten Lipoproteidklassen (S_f 10—400 und darüber)

bei Koronarsklerose in vielen Fällen erhöht sind. Bei dem von uns verwendeten Fettklärtest, der oralen Belastung mit J^{131}-markiertem Olivenöl, war deswegen zu prüfen, ob der Retention von J^{131}-Fettaktivität im Plasma eine Abtransportstörung innerhalb bestimmter Lipoproteidklassen zugrunde liegt. Nur bei eindeutig erniedrigter Abbauzahl flotierte nahezu die gesamte Fettaktivität (Abb. 1); es handelt sich demnach um eine Chylomikronenretention. Bei verlangsamtem Fettabtransport aus dem Blut (Klärzahl < 2) wurden mittlere bis hohe Prozentsätze im zentrifugierten Plasma wiedergefunden, was für eine Retention von β-Lipoproteiden (leichte Lipoproteide S_f 10—400) spricht (Abb. 2). Von dieser Aktivitätsverteilung unterscheiden sich Patienten mit normaler Fettklärkurve nur dadurch, daß die Fettaktivität vor und nach dem Zentrifugieren länger als 8 Stunden p. c. relativ hohe Werte zeigen.

Gegenüber den hochnormalen Kurvenverläufen der J^{131}-Fettaktivität im Blut findet sich bei niedrig normalen Kurven ein hoher Prozentsaz im zentrifugierten Plasma wieder (Abb. 4). Ein Verhalten, das prinzipiell ebenfalls den Normalkurven ähnelt, aber deswegen als pathologisch angesehen werden muß, weil diese kleineren Lipoproteide länger als normal im Blut verbleiben.

Wenn auch aus methodischen Gründen bei der Bewertung der Ergebnisse wegen der labilen Markierung (J^{131}) und des Arbeitens in einer präparativen Ultrazentrifuge eine gewisse Kritik am Platze ist, so zeigen diese Untersuchungen, daß der von uns beschriebenen Klärinsuffizienz bei hyperlipämischer Atherosklerose zumindest zwei Formen der Fetttransportstörung zu Grunde liegen. Die Chylomikronenretention (Abb. 1) ist Ausdruck eines gestörten Abtransportes des resorbierten Nahrungsfettes, während der β-Lipoproteidretention (Abb. 2 u. 4) eine Störung im Umsatz der

von der Leber synthetisierten β-Lipoproteide zu Grunde liegt. Über die Pathogenese dieser verschiedenartigen Fetttransportstörungen lassen sich noch keine näheren Angaben machen. Therapeutisch dürfte dieser Differenzierung eine gewisse Bedeutung zukommen, weil sich die Chylomikronenretention gegenüber der Heparintherapie als resistent erweist (7).

Zusammenfassung

Es werden die Untersuchungsergebnisse von 78 Fettklärtests mit J^{131}-markiertem Olivenöl vorgelegt, bei denen durch Ultrazentrifugieren die Chylomikronen und sehr leichten β-Lipoproteide abgetrennt wurden. Die Ergebnisse zeigen, daß die J^{131}-Fettaktivität bei Störung des Neutralfettabtransportes (Klärinsuffizienz) einmal nahezu ausschließlich in den sehr leichten Lipoproteiden und Chylomikronen enthalten ist, in anderen Fällen jedoch nach dem Zentrifugieren im Plasma verbleibt und somit abnorm lange in der Blutbahn verweilenden schwereren β-Lipoproteiden zugerechnet werden muß. Die Bedeutung dieser Befunde für die Atherogenese wird kurz besprochen.

Literatur

(1) Schön, H.: Med. Klin. 1960: 2195. — (2) Schön, H., und F. Hagemann: Med. Welt. — (3) Schön, H., und H. Köbler: — (4) Moreton, J. R.: Science **106,** 190 (1947). — (5) Moreton, J. R.: Science **107,** 321 (1948). — (6) Gofman, J. W., O. de Lalla, F. Glazier, N. K. Freeman, F. T. Lindgren, A. V. Nichols, B. Strisower und A. R. Tamplin: Plasma **2,** 413 (1954). — (7) Schön, H., und W. Zeller: unveröffentl. Ergebnisse.

Copyright by F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

Lebenslauf

Am 8. November 1938 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Gustav Schürger und dessen Ehefrau Margarete, geb. Bauer, zu Nürnberg geboren.

Nach Besuch der Volksschule trat ich 1948 in das Melanchthon-Gymnasium über, wo ich 1957 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Im März 1960 unterzog ich mich, nach bestandenem Vorphysikum, der ärztlichen Vorprüfung mit Erfolg.

Nach sechs Semestern klinischen Studiums an der Universität Erlangen-Nürnberg legte ich das ärztliche Staatsexamen ab, das ich am 12. 7. 1963 mit der Gesamtnote „gut“ beendete.